

유방암에서 PET의 응용

서울대학교 의과대학 외과학 교실, 서울대학교 의과대학 암 연구소

노동영

Application of PET in Breast Cancer

Dong-Young Noh, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Seoul National University, College of Medicine

Cancer Research Institute, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Positron emission tomography(PET) is an imaging method that employs radionuclide and tomography techniques. Since 1995, we applied PET not only to the diagnosis of breast cancer but also to the detection of abnormalities in the augmented breast and to the detection of metastasis. Until 2001, we evaluated 242 breast cases by PET at PET center of Seoul National University Hospital. Our group has reported serially at the international journals. In the first report, PET showed high sensitivity for detecting breast cancer, both the primary and axillary node metastasis. A total of 27 patients underwent breast operations based on PET results at Seoul National University Hospital from 1995 to 1996. The diagnostic accuracy of PET were 97% for the primary tumor mass and 96% for axillary lymph node metastasis. In case of the breast augmented, PET also showed excellent diagnostic results for primary breast cancer and axillary lymph node metastasis where mammography and ultrasound could not diagnose properly. PET also had outstanding results in the detection of recurrent or metastatic breast cancer(sensitivity 94%, specificity 80%, accuracy 89%). In addition, our study gave some evidence that PET could be applied further to evaluate the growth rate of tumors by measuring SUV, and finally to prognosticated the disease. PET could also be applied to evaluate the response after chemotherapy to measure its metabolic rate and size. In conclusion, PET is a highly sensitive, accurate diagnostic tool for breast cancer of primary lesion in various conditions including metastasis. (Korean J Nucl Med 2002;36:34-38)

key words : PET, breast cancer, diagnosis

서 론

양전자 방출 단층촬영(2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-

glucose Positron Emission Tomography : FDG-PET, 이하 PET)은 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 체내에 분포시킨 다음, 단층촬영술을 이용하여 인체 내의 특정부위에 대한 영상을 얻는 검사법이다. 해상력이 뛰어나 질병감별에 유용하게 사용되는 전산화 단층촬영(computed tomography : 이하 CT)이나 핵자기공명영상법(magnetic resonance imaging : 이하 MRI)이 병변에 해부학적인 구조변화가 발생하여야만 감별할 수 있는 데에 비해, PET는 생리적 및

Received Feb. 7, 2002; accepted Feb. 7, 2002
 Corresponding author : Dong-Young Noh, M.D., Ph.D.
 Department of Surgery, Seoul National University,
 College of Medicine, 28 Yongon-Dong, Chongno-ku,
 Seoul 110-744, Korea
 Tel.: 02-760-2921, Fax: 02-766-3975
 E-mail : dynoh@plaza.snu.ac.kr

생화학적 체내 변화를 감별할 수 있으므로 해부학적 변화가 오기 전의 질병상태에 대한 정확한 진단과 판정이 가능하게 되는 장점이 있다. PET에 쓰이는 방사성 동위원소는 신체내에서 대사되는 대사물이나 약제의 구성성분으로 존재하여도 화학적 성질을 변화시키는 일이 거의 없고, 있다 할지라도 생리학적 대사가 이루어지는 데에는 지장을 거의 주지 않는다는 특징이 있다. 따라서 PET를 이용하면 지금까지는 할 수 없었던, 대사물질이 신체내에서 어떻게 이용되고 대사되는지를 영상화시킬 수 있다는 놀라운 기능이 있는 것이다. 대사물질은 포도당, 아미노산 등 매우 다양한 유기화합물들을 모두 포함하고 있고 응용될 수 있는 유기화합물의 종류도 500여종이 넘는다고 보고되고 있다. 다양한 대사활동 변화를 예민하게 감지할 수 있기 때문에 PET는 처음 개발된 이후 뇌질환과 심장질환에서 많이 응용되었다. 최근에는 악성종양의 포도당 등에 대한 대사기능이 정상세포보다 상당히 증가되어 있다는 특징을 이용¹⁾하여 PET의 임상적 응용에서 악성종양에 대한 분야의 중요성이 점차 확대되어 가고 있다. 전신 PET검사법을 시행하면 원발부위 종양이 악성이나를 감별할 수 있을 뿐 아니라 전신의 전이 여부가 영상화될 수 있다. 원발부위의 종양을 진단함과 동시에 한눈에 전신의 전이여부를 알 수 있다는 점에서 PET는 매우 효과적인 진단방법이다. 종양진단에 있어 PET의 유용성은 단순히 종양의 존재여부를 알 수 있는 차원을 벗어난다. 포도당의 섭취정도는 악성도와 밀접한 관계가 있으므로 섭취정도를 정량적으로 분석하여 각 종양의 악성도를 알 수 있으리라 기대되고 있으며 치료에 대한 반응정도^{2), 3), 4)}, 암의 재발 등에 대한 유용한 정보를 주는 등 단순한 영상 검사법보다 한 차원 높은 정보제공자라고 할 수 있다. 종양의 치료효과에 대한 판정은 이전의 영상기법에서는 종양의 크기 변화에 근거할 수 밖에 없었기 때문에, 형태학적인 변화가 나타나기 전, 즉 조기에 효과 판정을 할 수 없었고 적절한 치료방법의 선택이 불가능하여 각 환자에게 적당한 치료법을 쓸 기회를 놓치는 일도 있었으나, PET는 이러한 문제를 해결해 주리라고 기대되고 있다. 여러 종양들 중 유방암은 비교적 예후가 좋은 종

양으로서 적절히 치료만 한다면 70%이상의 장기생존이 가능한 질환으로 알려져 있다. 유방암의 사망률 감소를 위해서는 유방암의 조기발견과 예후인자 유무를 기준으로 한 병기의 올바른 진단이 중요하다. 즉, 유방암 조기발견과 더불어 각 종양마다 존재 하리라 믿어지는 예후인자의 발견이 매우 중요한 요소로 인식되고 있다. 하지만 림프절 전이와 종양의 크기 외에는 의미있는 예후인자라고 증명된 요소가 아직 없는 실정이다. 유방암의 조기발견에 큰 기여를 한 것은 바로 유방촬영술로서, 약 90%의 민감도를 가지고 있으며⁵⁾ 유방암의 사망률을 30% 이상 감소시켰다⁶⁾. 그러나 유방촬영술로는, 치밀한 조직을 가진 유방이나 유방확대술을 시행받은 경우에 유방암을 발견하기가 어려울 뿐 아니라 액와부 림프절의 전이여부를 진단하는 데에 한계가 있다. 오늘날 여러 PET 센터에서는 원발성 유방암 및 액와부 림프절 전이에 대한 진단에 있어 정확도가 95% 이상이라는 매우 우수한 결과를 보고하고 있다^{3), 4), 7), 8), 9)}. 2001년에는 총 167명의 유방암 환자를 대상으로 액와부 림프절 전이 진단에 대한 PET의 유용성을 연구한 결과 민감도 94.4%, 특이도 86.3%, 양성 예측도 84%, 음성 예측도 95.3%라는 성적을 발표하기도 하였다¹⁰⁾. 그리고 아직 좀 더 연구되어야 하겠지만 PET에서 알 수 있는 표준 대사섭취율 (standard uptake value : 이하 SUV)의 정량적 분석치는 암의 악성도를 평가하게 해 주고 수술 후 재발이나 전신전이 가능성 등을 알게 해 주는 주요한 예후인자가 될 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. SUV는 정상조직에 대한 어떤 부분의 방사능의 농도로서, 기준이 되는 영상에 대하여 35분에서 40분 경에 얻은 영상의 상대적인 섭취율로 계산된다. 이 값을 가지고 악성도나 재발 혹은 전이의 가능성을 수치화하여 평가할 수 있다는 것이다. 다른 종양과 마찬가지로 유방암도 약물에 의한 항암치료가 중요한 치료법 중의 하나인데 이런 경우 치료에 대한 반응여부를 조기에 알 수 있는 방법으로 PET보다 더 좋은 것은 없다¹¹⁾고 알려져 있다. 유방암은 전신에 전이되는 경우가 많고 뼈, 간, 폐 등 매우 다양한 전이장소를 갖고 있기 때문에 유방암의 진단 이후에는 전신전이가 많은 뼈나 폐 등에 대해 다시 다른

방법으로 전이여부를 확인해야 한다. 그러나 처음부터 PET를 이용한다면 여러 번의 검사 없이 한 번의 검사만으로 원발성 유방암을 진단하는 동시에 전이 가능성이 높은 부위들에 대해 전이여부를 빠짐없이 확인할 수 있다. 수술에 있어서도 액와부 림프절 전이가 없을 것이라고 생각되는 조기 유방암은 PET로 림프절 전이가 없다는 것이 확인되면 액와부에 대한 불필요한 수술없이 효과적으로 유방보존을 가능하게 할 수 있으리라 기대되고 있다.

서울대학교병원에서는 1995년 PET 센터가 본격 가동된 후 2001년 12월 현재까지 총 242예의 유방 질환 환자들에게 PET를 시행해 오고 있다. PET시행 초기부터 종양의 진단에도 PET를 응용하고자 하는 노력이 있어, 유방암 진단에 대한 저자들의 최초 보고는 일반외과에서 1995년 6월부터 1996년 11월까지 총 27예의 유방암에 대한 PET 결과를 분석한 것이다. PET가 원발종양의 진단에 있어서 97%의 정확도를 보였는데 이는 유방촬영술의 67%나 이학적 검사의 78%에 비해 우수한 성적이다¹²⁾. 상대적으로 유방촬영술의 정확도가 많이 떨어지는 것은, 대상 환자들의 유방밀도가 치밀한 경우 등 기존의 진단방법으로 진단이 어려운 예들이 많이 포함되어 있기 때문이다. 또, 액와부 림프절 전이여부 발견에

대해서는 이학적 검사는 74%, 유방촬영술은 60%의 정확도를 보인 반면, PET는 96%의 매우 높은 정확도를 보였다¹²⁾. 전이된 액와부 림프절의 개수와 SUV는 상관관계를 보여 전이된 림프절의 개수가 3개 이상인 경우는 그렇지 않은 경우보다 더 높은 SUV를 보이는 것으로 나타났으나 통계적인 유의성은 없었다¹³⁾(참고문헌 12의 Fig 1).

파라핀이나 실리콘 등을 이용하여 유방확대술을 시행받은 환자들의 경우에는, 유방촬영술이나 유방 초음파 등의 기존의 유방암 검진방법이 그다지 정확하지 않은 것으로 알려져 있고¹³⁾, MRI도 특이도가 낮은 것으로 보고되어^{5), 14), 15)} 진단에 어려움을 겪고 있는 실정이다. 최근에 한 연구에서 파라핀이나 실리콘 삽입물은 악성조직보다 훨씬 약한 정도의 프로톤 유래의 에너지 양자(¹⁸F-derived energy proton)를 발생시키기 때문에 FDG-PET는 유방암과 파라핀 삽입물을 구별할 수 있다고 보고하였다¹¹⁾. 1998년 서울대학교병원 일반외과에서 발표된 연구 결과¹⁶⁾에서, 파라핀이나 실리콘 등으로 유방확대술을 시행받은 경우에서도 PET는 매우 유용한 검진방법이 될 수 있음을 보여 주었다. 이 연구에서 유방 확대술을 시행받은 총 9예를 대상으로 하였을 때, 유방촬영술은 3예의 유방암 중에서 1예만을 발견하

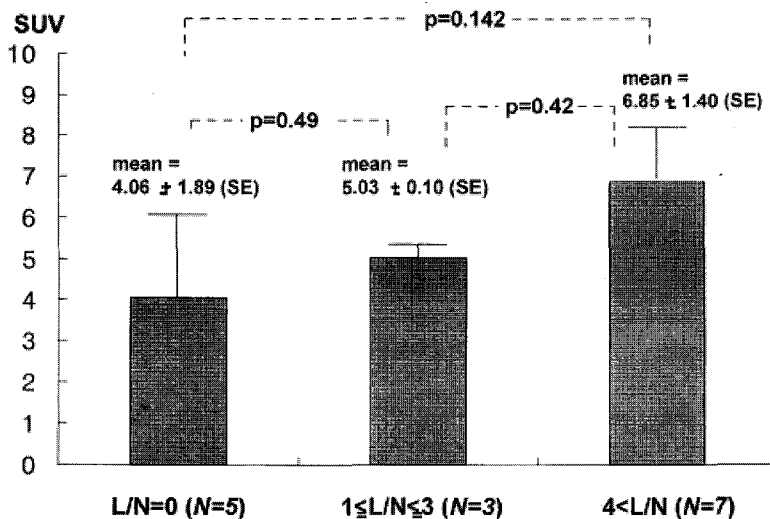


Fig. 1. Correlation between the standard uptake value (SUV) and the number of axillary lymph node metastasis (L/N reference 12)

고 유방초음파는 1명의 환자에서 가양성 진단을 내린 것에 비해, PET는 3명의 모든 유방암 환자와 이중 2명에서의 액와부 림프절 전이를 진단하여 매우 우수한 방법임을 보여주었다.

이 후에도 서울대학교병원 PET 종양연구팀에서는 유방암에서의 PET의 역할에 대한 연구를 계속하여 재발 및 전이된 유방암의 발견에 있어서 PET의 효용성에 대한 연구결과¹⁷⁾를 발표하였다. 이 연구에서는 재발 또는 전이된 유방암 환자 17명 중 16명, 전이가 없는 10명의 환자들 중 9명에서 PET의 결과와 재발 및 전이유무가 일치하여 민감도 96%, 특이도 80%, 정확도 89%를 보였음을 보고하였다. 또, PET를 통해 48개의 재발 및 전이 부위들 중에서 46개를 밝혀내어 전이병변의 위치를 찾는 데에도 높은 진단율을 나타내었다. 27명의 환자들 중 재발이나 전이가 의심되지 않던 8명(30%)에서 재발이나 전이를 발견하였고 20개의 원격전이 부위들 중에서 11개의 병변 부위에 대해 흉부 엑스선 사진이나 뼈스캔 등 기존의 검사에서는 전이를 발견하지 못하였으나 PET를 이용하여 원격전이를 확인할 수 있었다. 그 결과 총 27명의 환자들 중에서 13명이 PET 결과에 따라 치료계획을 변경할 수 있었다. 재발을 확인하기 위해 검사했던 1예에서는 우연히 반대쪽 유방에 유방암이 발견되기도 하였다. 서울대학교병원 일반외과에서 발표한 연구들의 대상 환자들 중에는 수술 전 종양의 크기나 질병양상이 너무 진행되어 수술이 불가능할 것으로 보였던 예에서 PET로 다른 부위의 원격전이가 없는 것이 판정되어 성공적으로 수술이 시행되었던 경우도 있었다. 보다 효과적인 치료가 가능할 수 있도록 PET가 이용된 예라고 할 수 있겠다.

하지만 아직도 PET가 고가의 검사장비가 필요하고 따라서 수가가 높다는 단점이 있다. 또한 해부학적인 영상이 더 개발되어 MRI의 수준까지 판독할 수 있어야 할 것이다. PET의 높은 위양성율도 여러 가지 대사를 응용하여 개선해야 할 부분이다.

정리하면 유방암에서 PET가 응용되는 분야는 다양하여 전체적으로 다음과 같은 6가지 영역으로 나눌 수 있겠다.; 첫째, 원발성 종양의 발견, 특히 치밀하거나 유방확대술을 시행받은 경우, 둘째, 양성과

악성종양의 감별, 셋째, 비침습적인 방법으로 액와부 림프절의 병기 결정, 넷째, 원격 전이의 발견, 다섯째, 항암치료에 대한 반응 검토, 여섯째, 종양 생물학적 특성의 연구 등이다.

결론적으로 PET는 원발성 유방암의 진단 뿐 아니라 이물질 삽입으로 진단하기 어려운 상황이거나 전이된 경우의 진단에 매우 유용함이 밝혀졌다. 따라서 PET는 유방암의 진단 및 치료계획의 수립에 있어서 매우 유용하게 사용될 수 있는 검사법이며 일부의 경우에는 오히려 경제적이고 효율적인 검사법이 될 수도 있다. 표준 대사섭취량의 정도와 유방암의 예후인자로서의 관계 등이 앞으로 연구되어 규명되어야 할 부분일 것이다. PET가 유방암의 진단과 치료에 미치는 영향 뿐 아니라 예후인자로서의 역할까지 확실히 밝혀지고, 대사물질을 아미노산, 에스트로겐 등으로 바꾸어 유방암의 생물학적 특성을 연구하는 분야에도 활용될 수 있게 된다면 유방암에 있어서 PET의 응용범위는 계속 넓어질 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose. J Comp Assit Tomogr 1993;17:582-9.
- 2) Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. J Clin Oncol 1993;11:2101-11.
- 3) Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilia A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? J Clin Oncol 1995;13:1470-7.
- 4) Bruce DM, Evans NTS, Heys SD, Needham G, BenYounes H, Mikecz P, et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. Eur J

- Surg Oncol 1995;21:280-3.
- 5) Swets JA. Measuring the accuracy of diagnosis systems. Science 1988;240:1285-93.
 - 6) Verbeek ALM, Hendriks JH, Holland R. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. Lancet 1984;1:1222-4.
 - 7) McGuire AH, Dehdashti F, Siegel BA, Lyss AP, Brodack JW, Marthias CJ, et al. Positron tomographic assessment of 16α - ^{18}F -fluoro- 17β -estradiol uptake in metastatic breast carcinoma. J Nucl Med 1991;32:1526-31.
 - 8) Tse NY, Goh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlborn M, Choi Y, et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. Ann Surg 1992;216:27-34.
 - 9) Neiweg OE, Kim EE, Wong W, Broussard WF, Singletary E, Hortobagyi GN, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. Cancer 1993;71:3920-5.
 - 10) Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R, et al. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography: Clinical evaluation and alternative management. J Natl Cancer Inst 2001;93:630-5
 - 11) Wahl RL, Helvie MA, Chang AE, Andersson I. Detection of breast cancer in women after augmentation mammoplasty using fluorine-18-fluorodeoxyglucose-PET. J Nucl Med 1994;35:872-5
 - 12) Noh DY, Yun IJ, Kim JS, Kang HS, Lee DS, Chung JK, et al. Diagnostic value of positron emission tomography for detecting breast cancer. World J Surg 1998;22:223-8.
 - 13) Silverstein MJ, Handel N, Gamagami P, Waisman JR, Gierson ED, Rasser RJ, et al. Breast cancer in women after augmentation mammoplasty. Arch Surg 1988;123:681-5.
 - 14) Adler DD, Wahl RL. New methods for imaging the breast: techniques, findings and potential. AJR 1995;164:19-30.
 - 15) Youssefzadeh S, Hittmair K, Pokieser P, Wiesbauer P, Baldt M, Wolf G, et al. Magnetic resonance imaging of breast implants. Significance compared to tomography and ultrasonography. Dtsch Med Wochenschr 1994;119:1453-7.
 - 16) Noh DY, Yun IJ, Kang HS, Kim YC, Kim JS, Chung JK, et al. Detection of cancer in augmented breast by positron emission tomography. Eur J Surg 1999;165:847-51.
 - 17) Kim TS, Moon WK, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Noh DY, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of recurrent or metastatic breast cancer. World J Surg 2001;25:829-34.